

# НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ: ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЕ СТАРЫХ ДОГМ. ЧАСТЬ 2\*

И.В. Нестерова<sup>1,2</sup>, Н.В. Колесникова<sup>2</sup>, Г.А. Чудилова<sup>2</sup>, Л.В. Ломтатидзе<sup>2</sup>,  
С.В. Ковалева<sup>2</sup>, А.А. Евглевский<sup>2</sup>, Т.З.Л. Нгуен<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАБОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства образования и науки России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия

**Резюме.** Современные фундаментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и играют решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний. НГ обладают мощным рецепторным репертуаром, обеспечивающим связь между собой и клетками иммунной системы, а также связь с клетками эндотелия, эпителия и других тканей. Индуцирующие стимулы активируют НГ и способствуют транслокации из цитоплазматических гранул и везикул молекул на поверхностную цитоплазматическую мембрану, секретируют большого спектра про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, колониестимулирующих, ангиогенных и фиброгенных факторов, членов TNF суперсемейства, хемокинов, регуляторных белков и т. д. Хроматин ядер НГ способен к реструктуризации под влиянием индуцирующих стимулов, что сопряжено с экспрессией многочисленных генов цитокинов. НГ, получающие комплексные цитокиновые влияния не только приобретают новые черты, но и проходят различные стадии активации и дифференцировки, участвуют как в процессах внутриклеточной интрафагосомальной дегрануляции, осуществляя киллинг и элиминацию фагоцитированных микроорганизмов, так и внеклеточной дегрануляции при формировании нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NET), при этом погибая через NETosis. Особенности фенотипа НГ и их функциональных свойств демонстрируют наличие субпопуляций НГ с различными возможностями: разной рецепторной оснащенностью, способностью реструктуризировать хроматин, экспрессировать гены цитокинов и секретировать цитокины, реализовывать содержимое гранулярного аппарата, продуцировать активные формы кислорода, осуществлять цитотоксичность, образовывать NET. По нашему мнению, можно выделить субпопуляции НГ: регуляторные; супрессорные; провоспалительные — инициирующие воспалительную реакцию; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом (антибактериальным, противовирусным, противогрибковым); воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — «агрессивные»; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые — TAN1; проопухолевые — TAN2; гибридные, сочетающие свойства НГ и дендритных клеток. Отсутствие адекватного реагирования, гиперактивация или блокада функций НГ приводит к развитию вялотекущих инфекционно-воспалительных заболеваний, не отвечающих на традиционную терапию, аутоиммунных/хронических заболеваний иммунозависимых процессов. Ремоделирование дисфункций НГ — ключ к новой иммунотерапевтической стратегии.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты, иммунофенотип, микробицидность, реструктуризация хроматина, экстрацеллюлярные сети, цитокинопродукция.

\* Часть 1 опубликована в № 3 журнала «Инфекция и иммунитет» за 2017 г.

---

**Адрес для переписки:**

Нестерова Ирина Вадимовна  
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123-1.  
Тел.: 8 916 187-73-41 (моб.).  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

**Contacts:**

Irina V. Nesterova  
117513, Russian Federation, Moscow, Leninsky pr., 123-1.  
Phone: +7 916 187-73-41 (mobile).  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

**Библиографическое описание:**

Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 7–18.  
doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18

**Citation:**

Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 7–18.  
doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18

© Нестерова И.В. и соавт., 2018

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-7-18>

## THE NEW LOOK AT NEUTROPHILIC GRANULOCYTES: RETHINKING OLD DOGMAS. PART 2

Nesterova I.V.<sup>a,b</sup>, Kolesnikova N.V.<sup>b</sup>, Chudilova G.A.<sup>b</sup>, Lomtadidze L.V.<sup>b</sup>, Kovaleva S.V.<sup>b</sup>, Evglevsky A.A.<sup>b</sup>, Nguyen T.D.L.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Kuban State Medical University of Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russian Federation

**Abstract.** Numerous modern basic research done undeniable fact that neutrophilic granulocytes (NG) are key effector and regulatory circuits both innate and adaptive immunity, and play a crucial role in the pathogenesis of a wide range of diseases. NG have potent receptor repertoire, providing a connection between them, cells of the immune system, as well as communication with endothelial cells, epithelial and other tissues. NG inducing stimuli activate and promote the translocation of cytoplasmic granules and vesicles surface molecules on the cytoplasmic membrane the secretion of a large spectrum of pro- and anti-inflammatory, immunoregulatory cytokines, colony, angiogenic factors and fibrogenic, TNF superfamily members, chemokines, regulatory protein, etc. Chromatin nuclei NG capable of restructuring under the influence of inducing stimuli, which is associated with the expression of multiple cytokine genes. NG receiving complex cytokine influence not only acquire new features, but also in various stages of activation and differentiation processes involved in intracellular intraphagosomal degranulation and killing of implementing elimination microorganisms and extracellular neutrophil degranulation in the formation neutrophil extracellular traps (NET), while this dying through NETosis. Features NG phenotype and their functional properties, demonstrate the existence of subpopulations of NG with different capabilities: equipment of different receptor, the ability to restructure chromatin expressing cytokine genes and secrete cytokines to implement the contents of the granular system, produce reactive oxygen species, implement cytotoxicity form NET. In our opinion, there subpopulation NG: regulatory; suppressor; proinflammatory — initiating an inflammatory response; inflammation with a positive potential microbicidal (antibacterial, antiviral, antifungal); inflammatory cytotoxic potential of the negative — «aggressive»; anti-inflammation regulating regression; antitumoral — TAN1; pro-tumoral — TAN2; hybrid, combining the characteristics of NG and dendritic cells. The absence of adequate response, or hyperactivation blockade NG functions leads to the development of low-intensity infectious and inflammatory diseases, do not respond to conventional therapy of autoimmune diseases/chronic immune-dependent processes. Remodeling dysfunctions NG — the key to new immunotherapeutic strategies.

**Key words:** neutrophil granulocytes, immunophenotype, microbicide, extracellular traps, restructuring chromatin, cytokine production

### Регуляторные влияния нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) пластичны и способны, в зависимости от условий, менять свой фенотип и приобретать новые функции. НГ регулируют функции клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, оказывая на них как активирующие, так и супрессирующие влияния в зависимости от сценария иммунного ответа.

Осуществляя первую линию клеточной защиты, НГ регулируют функциональную активность другого класса фагоцитов — моноцитов/макрофагов, как повышая их противомикробную активность [46], так и вызывая супрессивные изменения, опосредуемые цитоплазматическим белком гранулоцитов S100A9 в процессе фагоцитоза макрофагами апоптотических НГ [24]. Сам макрофагальный фагоцитоз апоптотических НГ может регулироваться локально как про-, так и противовоспалительными факторами [30]. При этом, НГ осуществляют регуляторные влияния как на клетки врожденного иммунитета, так и на участников адаптивного иммунитета, что соответствует представлениям Janeway С.А. и соавт. о реакциях врожденного иммунитета не только как о необходимом фоне для активации адаптивного ответа, но и для формирова-

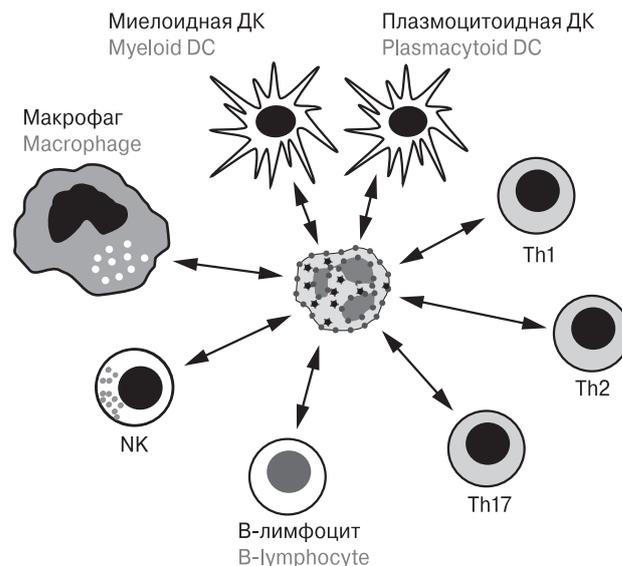
ния Т-клеточного ответа [32]. В частности, известно, что при дегрануляции активированных НГ на клеточную поверхность и во внеклеточное пространство высвобождаются сериновые лейкоцитарные протеазы, которые регулируют взаимодействие систем врожденного и адаптивного иммунитета путем модуляции экспрессии и активности клеточных рецепторов и цитокинов, продуцируемых различными клетками [7]. Выявлены механизмы супрессорного влияния некоторых субпопуляций НГ на пролиферацию Т-клеток, опосредованные секрецией внеклеточной аргиназы и внеклеточных активных форм кислорода (АФК), посредством образования иммунологических синапсов, через которые непосредственно к поверхности лимфоцитов доставляются АФК [44]. Таким образом, являясь уникальной мультипотентной популяцией клеток, НГ обладают очень важными функциональными возможностями, способствующими полноценной реализации иммунного ответа [18, 36, 48, 47] (рис. 1).

Устаревшее представление о НГ исключительно как о клетках антимикробной резистентности не отражает всех данных об их функциональных возможностях. В последние годы получены данные об усилении секреции нейтрофильных дефенсинов RtNP-3 в плазму крови в условиях стресса, что может свидетельствовать о вовлеченности последних в ход развертывания

стресс-реакции [1]. Известно также, что участие НГ в антиэндотоксиновой защите имеет большое значение как в реализации патофизиологических эффектов синдрома эндогенной интоксикации, так и в ходе развития инфекционного процесса, во многом определяя степень тяжести и прогноз заболевания в целом. В отсутствие инфекционного патогена, но при встрече с опухолевыми клетками НГ активируются и погибают, образуя сети из нитей ДНК (нейтрофильные ловушки), которые ограничивают периферическое распространение опухолевых клеток [4]. Распределение ролей в реализации противоопухолевой защиты зависит от цитокинового окружения и реализуется через механизмы как прямой, так и не прямой цитотоксичности [12]. Последние достижения в области изучения НГ иллюстрируют высокую степень пластичности и функциональную гетерогенность популяции НГ в зависимости от течения физиологических и патологических сценариев иммунного ответа. Fridlender Z.G. и соавт. [31] показали, что существует две различных субпопуляции опухолеассоциированных НГ (tumor-associated neutrophils — TANs) с противоопухолевой (N1) и проопухолевой (N2) активностями.

## Нейтрофильные гранулоциты при инфекционных заболеваниях

Дефектно функционирующие НГ [дефицит количества НГ, нарушение фагоцитарной функции, дефицит миелопероксидазы, дефенсинов, лактоферрина, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, NADPH-оксидазы и т. д., дефекты формирования нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (neutrophil extracellular traps — NET)] не обеспечивают адекватную противомикробную защиту, что приводит к развитию сепсиса, рецидивирующих гнойных инфекций, хронических бактериальных инфекций и т. д. Отсутствие адекватного реагирования или блокада функций НГ в ответ на микробную агрессию может приводить к развитию вялотекущих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), не отвечающих на традиционную терапию. В то же время гиперактивация НГ сопровождается многими аутоиммунными заболеваниями/хронические иммунозависимые процессы и напрямую связана с гиперпродукцией некоторых цитокинов, например IL-17 (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, васкулит Вегенера и т. д.). Гиперпродукция IL-8 клетками желудочного эпителия, провоцируемая *H. pylori* при хеликобактерном гастрите, привлекает НГ в зону воспаления, обеспечивая тем самым нетипичный воспалительный процесс: при хроническом воспалении ведущим субстратом становятся НГ, которые традиционно считают участниками только острого бактериального



**Рисунок 1. Взаимные регуляторные влияния нейтрофильных гранулоцитов и других клеток иммунной системы**

Figure 1. Mutual regulatory effects of neutrophilic granulocytes and other cells of the immune system

воспаления. Кроме того, *H. pylori* активируют NADPH-оксидазы к продукции реактивных кислородных метаболитов путем транслокации их цитозольной субстанции на плазматическую мембрану НГ, что повреждающе влияет на окружающие ткани, провоцируя формирование эрозий и/или язв желудка.

В настоящее время описаны дисфункции НГ, которые при различных ИВЗ с нетипичным течением могут протекать по разному сценарию и манифестировать как гиподисфункцией на фоне дефицита НГ при рецидивирующих и упорно рецидивирующих гнойных процессах, хронических ИВЗ вирусно-бактериальной этиологии, не поддающихся стандартному лечению, так и блокадой функциональной активности: развитием неадекватного ответа вплоть до состояния неотвечаемости при хронических вялотекущих инфекционно-воспалительных процессах с затяжным течением обострений, социально значимых инфекциях, при сепсисе, или гиперэргическим функционированием (внеклеточная продукция кислородных радикалов в высокой концентрации, например), которое может приводить к супрессии Т-звена иммунной системы (ИС), повреждению органов и тканей при хронических иммунозависимых заболеваниях или септическом шоке [25, 33, 49]. Нетипично протекающие ИВЗ на фоне расстройств ИС и, в частности, на фоне дисфункций НГ, приводят к повышенной заболеваемости, частичной, а иногда и полной, потере трудоспособности, высокой летальности при сепсисе как у взрослых субъектов, так и у детей, особенно в периоде новорожденности [8, 21]. Неонатальные НГ

характеризуются количественным и качественным дефицитом по сравнению с НГ взрослого человека. Неонатальный сепсис — проблема глобального масштаба, поскольку имеет самые тяжелые последствия и характеризуется высокой летальностью. Это происходит на фоне нарушений функционирования ИС и дефектных НГ, что способствует быстрому диссеминированию инфекции и, как следствие — смерти новорожденного [51]. Так, описаны три важных нарушения НГ, которые способствуют возникновению тяжелого неонатального сепсиса и септического шока: нейтропения, сниженная пластичность и запоздалый апоптоз [37]. При сепсисе и синдроме системной воспалительной реакции (ССВР) в циркуляции появляется большое количество незрелых форм НГ. Они характеризуются снижением фагоцитарной функциональной активности, пониженной продукцией АФК, дефектным уровнем экспрессии рецепторов CD14 MD-2, нарушением миграционной способности. Незрелые НГ характеризует высокий базальный уровень соотношения внутриклеточных TNF $\alpha$ /IL-10, подтверждающий их провоспалительный фенотип. Они имеют более длинный жизненный цикл, резистентны к спонтанному апоптозу и могут созреть *ex vivo* [27]. Пациенты с сепсисом (более тяжелая воспалительная реакция) имеют более выраженное снижение некоторых рецепторов, в частности TREM-1, который играет ключевую роль в амплификации продукции воспалительных цитокинов, чем пациенты, страдающие неинфекционным синдромом системной воспалительной реакции [41].

## Нейтрофильные гранулоциты в противовирусной защите

НГ, являясь основной эффекторной частью ИС, способны не только уничтожать патогены, но и регулировать иммунный ответ и воспаление, в том числе и при вирусной инфекции [16, 45]. НГ влияют на адаптивный иммунный ответ при вирусной инфекции [28, 42] путем презентации антигена, транслокации патогенных вирусов в лимфатические узлы, супрессорной модуляции ответа Т-клеток, экспрессии Toll-подобных рецепторов, распознающих ДНК вируса герпеса (TLR-9) [2, 20, 42]. НГ представляют собой важные элементы противовирусного иммунитета, реализуя свои возможности посредством процесса фагоцитоза, образования активных форм кислорода (АФК), формирования NET, способности синтезировать и секретировать цитокины, дефенсины, интерфероны [5, 3, 9, 16, 19]. Исследования последних лет показали, что, с одной стороны, НГ способны осуществлять противовирусную защиту, с другой стороны — многие вирусы, в частности, герпесвирусы, способны негативно влиять на функции НГ, трансформировать их

фенотип и влиять на формирование популяций/субпопуляций с различными функциональными свойствами [45]. Герпесвирусы могут усиливать апоптоз НГ, что приводит к возникновению нейтропении, блокировать противовирусную активность НГ и т. д.

Повреждение НГ герпесвирусами нарушает их функционирование и приводит в совокупности с другими факторами к срыву адапционных реакций [16, 19, 20, 26, 45]. В последние годы показано, что при хронической герпесвирусной инфекции имеются многочисленные субпопуляции НГ, характеризующиеся различными фенотипами с различной рецепторной оснащённостью, обладающие различными функциональными свойствами: способностью реструктуризировать хроматин, экспрессировать гены цитокинов и секретировать цитокины, реализовывать активность гранулярного аппарата, продуцировать активные формы кислорода, осуществлять цитотоксичность, образовывать NET.

## Фенотипический профиль и функциональные особенности нейтрофильных гранулоцитов при инфекционно-воспалительных заболеваниях

Большой вклад в изучение клеточных взаимодействий физиологической и патогенетической значимости НГ в этом свете вносит изучение рецепторов НГ. Изучение субпопуляций НГ представляет новый подход к определению функциональной активности НГ, позволяющий оценить адекватность включения НГ в реализацию иммунного ответа, а также диагностировать и прогнозировать исход заболевания. Известно, что различные фенотипические профили и уровень оснащённости поверхностными рецепторами связаны с морфологическими особенностями и определяют функциональный потенциал НГ — цитокинопродукцию, трансэндотелиальную миграцию, внутриклеточный и внеклеточный киллинг, образование NET [10, 13, 22]. Продемонстрировано существование достаточно большого количества субпопуляций НГ, обладающих различными возможностями. НГ, получающие комплексные цитокиновые влияния, не только приобретают новые черты, но и проходят различные стадии активации и дифференцировки, экспрессируя при этом антигены МНС II класса, CD80, CD86, ICAM-1, LFA-1 [10, 12, 44]. Доказано, что индуцирующие цитокиновые стимулы дифференцируют НГ в уникальную гибридную популяцию с дуальными фенотипическими и функциональными свойствами характерными как для НГ, так и дендритных клеток (ДК), участвующую во врожденной и адаптивной иммунной реакции [38].

В наших более ранних работах были выделены следующие субпопуляции НГ: регуляторные; супрессорные; провоспалительные — инициирующие воспалительную реакцию; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом (антибактериальным, противовирусным, противогрибковым); воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — «агрессивные»; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые — TAN1; проопухолевые — TAN2, гибридные [16].

Фагоцитарная и микробицидная функция, вирусоцидная активность НГ находится в непосредственной зависимости от фенотипических особенностей: количества и плотности таких экспрессируемых рецепторов, как CD11b/CD18, CD10, CD15, CD16, CD32, CD64, CD35 и т. д. [29]. Экспрессия на мембране НГ CD32, CD16 важна в осуществлении фагоцитарной функции и антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), которая ассоциируется с CD11b/CD18-зависимым повышением адгезии, дегрануляцией и киллингом [39]. CD64, CD32, CD16 — триггерные молекулы, запускающие иммунный фагоцитоз и процессы киллинга [14] (рис. 2).

Большую диагностическую и прогностическую значимость имеют выявленные нами варианты ремоделирования фенотипа НГ, одновременно экспрессирующих CD64, CD32, CD11b и CD16 функционально значимые рецепторы, при инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе у новорожденных различного гестационного возраста [14], у пациентов с неопластическими процессами [11, 12], у женщин репродуктивного возраста с генитальными и экстрагенитальными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ) [6].

При изучении вариативности одновременной презентации на мембране НГ рецепторов CD64, CD32, CD16, CD11b установлено, что у здоровых взрослых и детей разного возраста в периферической крови присутствуют одна мажорная субпопуляция CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и 5 минорных субпопуляций НГ: CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, CD64<sup>-</sup>CD32<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, CD64<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> с различной оснащенностью и плотностью изучаемых рецепторов. При патологических состояниях происходит трансформация фенотипа НГ и регистрируются изменения как качественных, так и количественных характеристик субпопуляций НГ (табл.).

При ИВЗ бактериальной этиологии у новорожденных (врожденная пневмония, неонатальный сепсис) нами выявлено значительное увеличение субпопуляции НГ с фенотипом CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> с высокой плотностью экспрессии CD11b и CD16. Наблюдаемое увеличение указанной субпопуляции НГ в периферической крови находится в прямой зависи-

мости от тяжести инфекционно-воспалительного процесса: чем клинически тяжелее протекает заболевание, тем большее количество НГ с этим фенотипом CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> находится в циркуляции [15].

При наличии генитальных и экстрагенитальных ИВЗ у женщин фертильного возраста, планирующих беременность, так же выявлена фенотипическая вариативность НГ — появление субпопуляции CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, что свидетельствует о стойком нарушении их рецепторной функции и необходимости ее адекватной коррекции, заключающейся в восстановлении фенотипического состава НГ. Так, проведение предгравидарной подготовки с включением иммунотерапии оказывает позитивный клинико-иммунологический эффект, заключающийся в нормализации рецепторной функции НГ, коррелирующей с увеличением процента забеременевших женщин [6]. Полученные нами данные позволяют разрабатывать критерии контроля за течением ассоциированных вирусных инфекций и бактериальных гнойно-воспалительных заболеваний, диагностировать и/или прогнозировать усугубление их тяжести, оптимизировать методы иммунотерапии, направленные на коррекцию дисфункций НГ.

Многочисленное увеличение субпопуляции CD64<sup>-</sup>CD32<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> НГ было показано у детей с повторными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусной моно- или микстинфекциями. При этом наблюдалась значительная репликативная активность таких герпесвирусов, как ВПГ I/II, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ VI [15, 40].

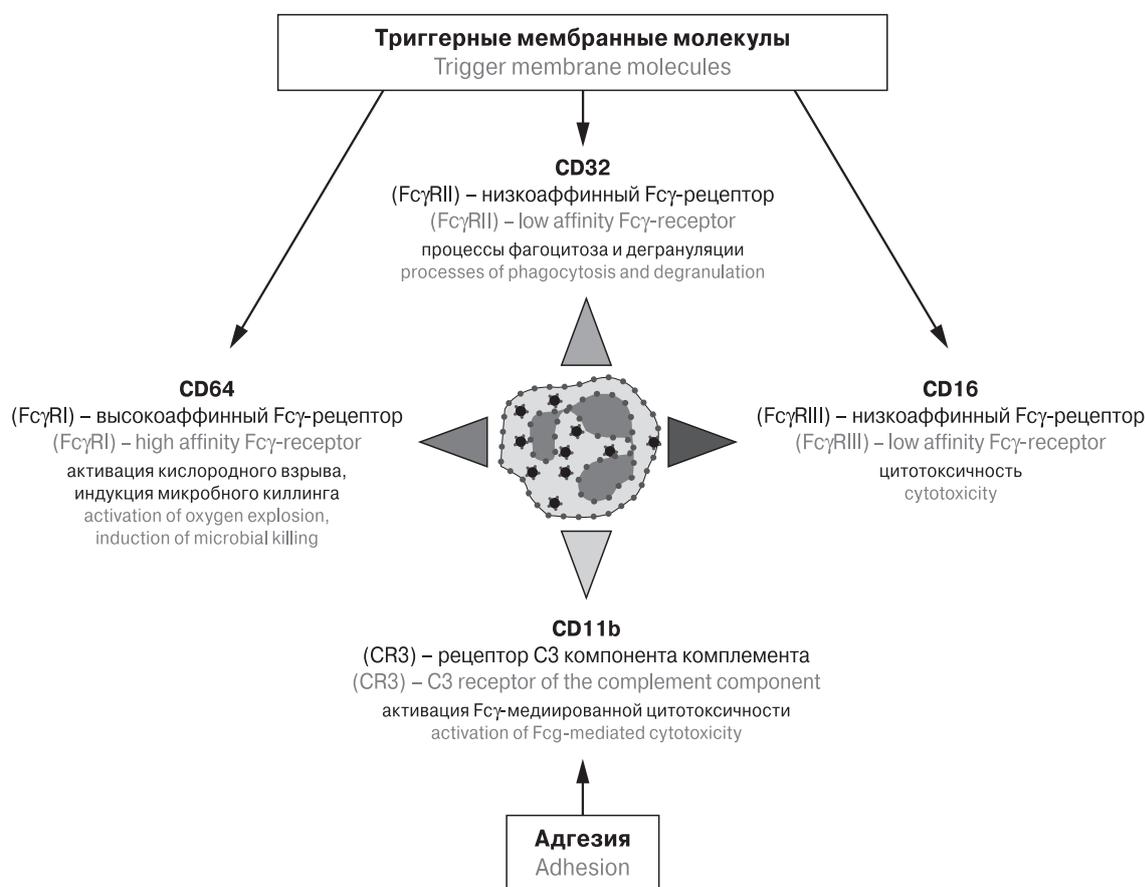
Для полноценного функционирования НГ важны не только определенный субпопуляционный состав, но и адекватный уровень плотности экспрессии соответствующих поверхностных мембранных маркеров НГ. Так, Pillay J. с соавт. обнаружили несколько субпопуляций НГ с различным фенотипом, которые отличались по количеству и плотности оснащения рецепторами: зрелые НГ — с фенотипом CD16<sup>high</sup>CD62L<sup>high</sup>, незрелые НГ — с фенотипом CD16<sup>low</sup>CD62L<sup>high</sup>, супрессорные НГ — с фенотипом CD16<sup>high</sup>CD62L<sup>low</sup> и НГ-предшественники — с фенотипом CD16<sup>low</sup>CD62L<sup>low</sup> [42]. Субпопуляция циркулирующих НГ с фенотипом CD16<sup>low</sup>CD62L<sup>high</sup> наблюдалась у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, а также при вирусной и бактериальной коинфекции [23, 35]. Показано, что субпопуляция незрелых НГ не обладала способностью к иммунной защите от микроорганизмов. У пациентов с ВИЧ-инфекцией обнаружены активированные зрелые НГ с иммуносупрессивными свойствами [45].

Супрессорные НГ могут вызвать паралич ИС, в результате которого нарушается противоинфекционная защита, что облегчает возникновение бактериальных осложнений и вирусной

и бактериальной коинфекции [23, 34]. Появление  $CD16^{high}CD62L^{low}$  НГ значительно возрастает при бактериальной инфекции или вирусной и бактериальной коинфекции и, в то же время, при вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей эта субпопуляция практически не обнаруживается [23, 43]. У детей с тяжелой вирусной респираторной инфекцией без бактериальной коинфекции и у пациентов с бактериальным сепсисом была обнаружена нейтрофильная субпопуляция, характеризующаяся фенотипом  $CD16^{low}CD62L^{low}$  [23, 35]. С помощью проточной цитометрии в сочетании с визуальной оценкой клеток было показано, что в эту субпопуляцию входит большое количество миелоцитов и метамиелоцитов, поэтому НГ с фенотипом  $CD16^{low}CD62L^{low}$  назвали субпопуляцией НГ-«предшественников». Последовательное увеличение числа НГ-«предшественников» было статистически достоверным ( $p < 0,001$ ) и не зависело от наличия бактериальной коинфекции [23]. Предположили, что НГ-«предшественники» происходят из гетерогенного семейства G-MDSCs (granulocyte myeloid-derived suppressor cells — гранулоцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения), к которым относятся гранулоцитарные клетки со свойством иммунного ингибирования [23, 44]. Достовер-

ных различий по количеству маркеров активации и дегрануляции  $CD11b$ ,  $CD54$ ,  $CD63$ ,  $CD66b$  у вышеуказанных четырех субпопуляций (зрелые НГ, незрелые НГ, супрессорные НГ и НГ-«предшественники») при вирусных инфекциях и при бактериальных коинфекциях у новорожденных с тяжелой вирусной инфекцией практически не выявлено. При этом отмечено, что при активации и дегрануляции у супрессорных НГ выявляется высокий уровень экспрессии  $CD11b$  и  $CD63$ , в то время как у НГ-«предшественников» отмечается наиболее высокий уровень экспрессии  $CD63$  и  $CD66b$  и низкий уровень экспрессии  $CD11b$  и  $CD54$  [23]. Интересно, что количество НГ, находящихся в кровотоке и оснащенных  $CD62L$  на поверхностной мембране, больше, чем  $CD62L$  НГ, полученных из смывов бронхоальвеолярного лаважа, что предположительно связано с утратой этого рецептора при миграции.

В результате проведенных нами исследований у пациентов с острыми вирусными (острой вирусной Эпштейн–Барр (ВЭБ) инфекцией) и острыми бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями (острым бактериальным тонзиллитом) были выявлены разные фенотипы НГ с индивидуальными характеристиками. Ранее было показано, что популяция  $CD16^+CD11b^+$  НГ играет важную роль в осу-



**Рисунок 2. Функционально значимые рецепторы в субпопуляциях нейтрофильных гранулоцитов**  
Figure 2. Functionally significant receptors in subpopulations of neutrophilic granulocytes

**Таблица. Фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов и их диагностическая значимость (Нестерова И.В. и соавт., 2010–2016)**

Table. The phenotype of subpopulations of neutrophilic granulocytes and their diagnostic significance (Nesterova I.V. et al., 2010–2016)

Модель Model	Субпопуляция Subpopulation	Демонстрация/Функции Demonstration/Functions	Диагностическая значимость Diagnostic significance
<b>Здоровые взрослые и дети [13, 14, 16, 17]</b> Healthy adults and children	<b>CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup></b> <b>CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>dim</sup></b>	– нормальные НГ (мажорные субпопуляции) – полноценное осуществление АЗКЦ, микробицидной активности – normal NG (major subpopulations) – full implementation of ADCC, microbicidal activity	– противовоспалительный и противоопухолевый эффект – anti-inflammatory and antitumor effect
<b>Гнойно-септические заболевания у детей и взрослых [13, 14, 16, 17]</b> Purulent-septic diseases in children and adults	<b>CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup></b>	– нормальные НГ (минорная субпопуляция у здоровых) – активированные НГ <i>in vivo</i> бактериальными антигенами (значительное увеличение в циркуляции) – normal NG (minor subpopulation in healthy) – activated NG <i>in vivo</i> by bacterial antigens (significant increase in circulation)	– маркер тяжести и прогрессирования бактериального процесса – marker of the severity and progression of the bacterial process
<b>Острая бактериальная инфекция у взрослых [17]</b> Acute bacterial infection in adults	<b>CD16<sup>dim</sup>CD11b<sup>bright</sup></b>	– мажорная субпопуляция (значительное увеличение в циркуляции) – major subpopulation (significant increase in circulation)	– маркер остроты бактериального процесса – marker of acute of the bacterial process
<b>Респираторные и герпесвирусные инфекции у детей [15, 16]</b> Respiratory and herpes infections in children	<b>CD64<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup></b>	– минорная субпопуляция НГ здоровых – значительное увеличение при вирусной респираторной и герпетической инфекции – депрессия фагоцитарной и микробицидной активности НГ – minor subpopulation NG in healthy – significant increase at viral respiratory and herpetic infection – depression of phagocytic and microbicidal activity of NG	– прогностический признак неблагоприятного течения вирусной инфекции – prognostic sign of adverse course of viral infection
<b>Острая ВЭБ-инфекция у взрослых [17]</b> Acute adult EBV infection in adults	<b>CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup></b>	– мажорная субпопуляция (значительное увеличение в циркуляции) – высокий уровень АЗКЦ и АФК-зависимая ингибция пролиферации Т-клеток [44] – major subpopulation (significant increase in circulation) – high level of ADCC and ROS-dependent inhibition of the proliferation of T-cells [44]	– маркер остроты вирусного процесса – прогностически неблагоприятный признак присоединения бактериальной инфекции – marker of the severity of the viral process; – prognostically unfavorable sign of bacterial infection

шествлении реакций фагоцитоза и АЗКЦ при инфекционных процессах различной природы. Известно, что CD11b и CD16 НГ — важнейшие триггеры, запускающие каскад активационных и регуляторных процессов НГ и у покоящихся неактивированных НГ CD11b и CD16 экспрессируются на низком уровне, а при активации клетки происходит дополнительная транслокация внутриклеточных CD16 и CD11b на мембрану НГ [17, 20, 29]. Наши исследования показали, что субпопуляция CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>dim</sup> НГ преобладала у здоровых людей, а НГ с фенотипом CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> отсутствовала у здоровых добровольцев, но появилась и доминировала при острой ВЭБ-инфекции (табл.) [17].

Pillay J. и соавт. [43, 44] обнаружили существование новой субпопуляции CD11c<sup>bright</sup>CD62L<sup>dim</sup>CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ — зрелых гиперсегментированных НГ человека с иммуносупрессивной активностью. Эта субпопуляция была способна подавлять пролиферацию Т-клеток через высвобождение активных форм кислорода и демонстрировала высокую экспрессию CD11b. Более ранние исследования Woodfin A. и соавт. продемонстрировали, что супрессивные НГ — зрелые НГ с гиперсегментированным ядром, экспрессирующие высокие уровни ICAM-1, обладают способностью к обратной трансэндотелиальной миграции (ТЭМ) [50]. Позже Cortjens B. и его коллеги в 2017 г. [23] показали, что при тяжелой респираторной вирусной инфекции у младенцев экспрессия активационного маркера CD11b была значительно повышена у супрессорной субпопуляции НГ. Эти супрессорные субпопуляции НГ, появившиеся при вирусных и бактериальных коинфекциях у новорожденных, также имели самую высокую экспрессию молекул CD63 на их поверхностных мембранах, что свидетельствовало об активной дегрануляции НГ.

Выявленное нами при острой бактериальной инфекции (острый бактериальный тонзиллит) появление превалирующей популяции CD16<sup>dim</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ свидетельствовало, по нашему мнению, о выходе в циркуляцию незрелых форм НГ при бактериальной атаке. В то же время при острой вирусной инфекции (острой ВЭБ-инфекции) преобладала субпопуляция CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ. Мы предположили, что с одной стороны, появление CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ с высокой цитотоксичностью (высокие уровни экспрессии CD16) и с супрессивным влиянием на пролиферацию Т-клеток (высокие уровни экспрессии молекул CD11b) необходимо для реализации противовирусной активности НГ в их борьбе с ВЭБ-инфекцией. CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ должны обладать высокой противовирусной активностью. С другой стороны, их супрессорные свойства (высокие уровни экспрессии CD11b), возможно, приведут к различным осложнениям в виде вторичных бактериальных инфекций. Таким образом, при тяжелой острой

ВЭБ-инфекции выявлено ремоделирование фенотипа НГ и появление новой субпопуляции CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ с высокой цитотоксичностью и супрессивным влиянием. Необходимы дальнейшие исследования для выявления функциональной значимости субпопуляции CD16<sup>bright</sup>CD11b<sup>bright</sup> НГ как при ВЭБ-инфекции, так и при других герпесвирусных инфекциях, а также для изыскания возможности иммуномодулирующих воздействий на этот «негативный» фенотип НГ с целью его позитивной трансформации, что позволит предотвратить присоединение тяжелых бактериальных осложнений [17].

В связи с изложенным насущной задачей фундаментальной иммунологии является изучение различных вариантов дисфункций НГ с уточнением особенностей спонтанной и индуцированной реструктуризации ядерного хроматина, трансформации фенотипа различных субпопуляций и функциональной активности НГ при нетипично протекающих ИВЗ, и на этой основе необходим поиск методов, направленных на улучшение функционирования дефектных НГ. Разработка экспериментальных подходов к созданию методов ремоделирования дефектно функционирующих НГ при различных нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессах в настоящее время является актуальнейшей проблемой и требует своевременного решения.

## Заключение

Таким образом, классический взгляд на НГ как на короткоживущие кончнодифференцированные эффекторные клетки воспалительной реакции, осуществляющие только фагоцитоз, киллинг и элиминацию внеклеточных патогенов, убедительно опровергнут каскадом последних исследований. Новые научные факты, полученные в течение лишь последних 10–15 лет, продемонстрировали, что НГ обладают определенными регулирующими влияниями как активирующего, модулирующего, так и депрессивного характера практически на все клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Более того, доказано, что длительность жизненного цикла НГ может значительно увеличиваться под влиянием комплексного воздействия цитокинов, в том числе при выполнении «своих обязанностей» в крови и тканях при защите от агрессивных микробных патогенов, различных АГ, неопластических и мутировавших клеток. НГ способны под влиянием индуцировавших стимулов повышать экспрессию генов, кодирующих ключевые медиаторы воспаления, в том числе компоненты комплемента, Fc-рецепторы, хемокины и провоспалительные, противовоспалительные и регуляторные цитокины. При этом существуют данные, свидетельствующие о том, что НГ продуцируют и различные противовос-

палительные факторы, в том числе липоксины, которые способствуют разрешению воспаления. Более того, показано, что при катастрофическом состоянии иммунной системы при сепсисе тканевые НГ, получив определенную информацию, способны к реверсивной трансмиграции не только в периферическую кровь, но и в костный мозг и, таким образом, способны влиять на процессы созревания клеток иммунной системы и приобретение ими определенных функций. Развитие новых диагностических технологий позволило расширить и углубить наше понимание роли НГ в иммунном гомеостазе и оценить динамическую взаимосвязь функционального потенциала клетки с ее генной экспрессией и синтезом тех или иных факторов, участвующих в иммунологическом «кросс токе» (перекрестном разговоре), и фенотипической поляризации НГ в ответ на индуцирующие сигналы интра- и экстрацеллюлярного окружения. До настоящего времени еще окончательно неизвестно сколько имеется фенотипов НГ. По нашему мнению, существует несколько субпопуляций НГ с различной рецепторной оснащённостью, отличающиеся по своим свойствам реструктуризировать хроматин, экспрессировать гены цитокинов и секретировать про- и противовоспалительные цитокины, реализовывать содержимое гранулярного аппарата, продуцировать активные формы кислорода, осуществлять цитотоксичность, образовывать NET. Так, можно выделить следующие субпопуляции НГ: регуляторные; супрессорные; провоспалительные — инициирующие

воспалительную реакцию; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом (антибактериальным, противовирусным, противогрибковым); воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — «агрессивные»; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые — TAN1; проопухолевые — TAN2; гибридные, сочетающие свойства НГ и ДК.

Многочисленные современные фундаментальные и клинические исследования убедительно демонстрируют, что пришло время переосмысления старых догм: неоспоримые факты свидетельствуют о том, что НГ являются ключевыми эффекторными и регуляторными мультифункциональными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а различные дисфункции НГ играют негативную, часто решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний: количественный и функциональный дефицит, неадекватность ответа на микробные патогены и антигены некоторых опухолей, гиперэргическое функционирование при аутоиммунных и аллергических процессах и т. д. Очевидна необходимость проведения дальнейших фундаментальных исследований, направленных на выявление и уточнение иммунопатогенетической роли субпопуляций НГ при различных патологических процессах и, на этой основе, разработки новых подходов к ремоделированию негативно трансформированных фенотипов НГ, то есть создание новых иммунодиагностических и иммунотерапевтических стратегий.

## Список литературы/References

1. Алешина Г.М., Шамова О.В., Перекрест С.В., Янкевич И.А., Семочкина А.Ю., Колобов А.А., Андреева Ю.В., Кокряков В.Н. Эндотоксин-нейтрализующее действие антимикробных пептидов // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12, № 1–2. С. 72–77. [Aleshina G.M., Shamova O.V., Perekrst S.V., Yankelevich I.A., Semochkina A.Yu., Kolobov A.A., Andreeva Yu.V., Kokryakov V.N. Endotoxin-neutralizing effect of antimicrobial peptides. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2013, vol. 12, no. 1–2, pp. 72–77. (In Russ.)]
2. Гусакова Н.В., Новикова И.А. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 2. С. 169–176. [Gusakova N.V., Novikova I.A. Functional activity of neutrophils in chronic recurrent herpetic infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 2, pp. 169–176. doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-169-176 (In Russ.)]
3. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н., Шепеткова И.Н., Зуйков И.А. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 7. С. 459–464. [Didkovskij N.A., Malashenkova I.K., Tanasova A.N., Shhepetkova I.N., Zujkov I.A. Herpes-viral infection: clinical significance and principles of therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2004, vol. 12, no. 7, pp. 459–464. (In Russ.)]
4. Долгушин И.И., Семенова А.Б., Шишкова Ю.С., Казачков Е.Л., Важенин А.В., Шаманова А.Ю. Структурные особенности процессов формирования нейтрофильными гранулоцитами сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы гортани // Уральский медицинский журнал. 2015. № 9. С. 119–122. [Dolgushin I.I., Semenova A.B., Shishkova Yu.S., Kazachkov E.L., Vazhenin A.V., Shamanova A.Yu. Structural features of the process of formation of neutrophilic granulocytes networks extracellular DNA at a meeting with larynx carcinoma tumor cells. *Ural'skii meditsinskii zhurnal = The Urals Medical Journal*, 2015, no. 9, pp. 119–122. (In Russ.)]
5. Злотникова М.В., Новикова И.А. Функциональная активность нейтрофилов и перекисное окисление липидов при тяжелой форме герпетической инфекции // Проблемы здоровья и экологии. 2011. Т. 27, № 1. С. 70–76. [Zlotnikova M.V., Novikova I.A. Functional activity of neutrophils and lipid peroxidation in severe form of herpetic infection. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of Health and Ecology*, 2011, vol. 27, no. 1, pp. 70–76. (In Russ.)]
6. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Коррекция нарушений рецепторной функции нейтрофильных гранулоцитов на этапе прегавидарной подготовки // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 3. С. 697–699. [Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V.

- Correction of violations receptor function of neutrophilic granulocytes in step pregravidal training. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, vol. 8, no. 3 (17), pp. 697–699. (In Russ.)
7. Кравцов А.Л., Шмелькова Т.П. Секреторная дегрануляция нейтрофилов как триггер воспаления и регулятор иммунного ответа: роль сериновых лейкоцитарных протеаз и протеолитически активируемых рецепторов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 1. С. 79–87. [Kravcov A.L., Shmel'kova T.P. Neutrophil secretory degranulation as a trigger of inflammation and regulator of immune response: role of serine leukocyte proteases and protease-activated receptor. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2011, no. 1 (56), pp. 79–87. (In Russ.)]
  8. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Торус Пресс, 2014. 192 с. [Markova T.P. Chasto bolelyushchie deti. Vzglyad immunologa [Often ill children. The look of an immunologist]. Moscow: Torus Press, 2014, 192 p.]
  9. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 3. С. 38–41. [Nagoev B.S., Kambachokova Z.A. Functional-metabolic activity of neutrophilic granulocytes in patients with recurrent herpetic infection. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 38–41. (In Russ.)]
  10. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Фомичева Е.В. Ремоделирование структуры хроматина и изменение фенотипа нейтрофильных гранулоцитов под влиянием G-CSF у больных колоректальным раком // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 601. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Evglevskij A.A., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Fomicheva E.V. Remodeling of chromatin structure and changes in the phenotype of neutrophilic granulocytes under the influence of G-CSF in patients with colorectal cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2014, no. 3, p. 601. (In Russ.)]
  11. Нестерова И.В., Ковалёва С.В., Чудилова Г.А., Коков Е.А., Ломтатидзе Л.В., Сторожук С.В., Уваров И.Б., Казанцева М.В. Особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов при неопластических процессах // Российский иммунологический журнал. 2010. Т. 4, № 4. С. 374–380. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Kokov E.A., Lomtaticidze L.V., Storozhuk S.V., Uvarov I.B., Kazantseva M.V. Peculiarities of the phenotype of neutrophilic granulocytes in neoplastic processes. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2010, vol. 4, no. 4 (13), pp. 374–380. (In Russ.)]
  12. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Евглевский А.А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты // Иммунология. 2012. Т. 33, № 5. С. 281–288. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Evglevskij A.A. The dual role of neutrophils in the implementation of the antitumor protection. *Immunologiya = Immunology*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 281–288. (In Russ.)]
  13. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Клещенко Е.И., Тараканов В.А., Смерчинская Т.В., Сапун О.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Фомичева Е.В., Кокова Л.Н., Стрюковский А.Е. Различные варианты дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при врожденных пневмониях у новорожденных // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6, № 2. С. 170–176. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Tarakanov V.A., Smerchinskaya T.V., Sapun O.I., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Fomicheva E.V., Kokova L.N., Stryukovskij A.E. Different variants of functioning defects of neutrophil granulocytes in patients with congenital pneumonia in newborns. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, vol. 6, no. 2, pp. 170–176. (In Russ.)]
  14. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Смерчинская Т.В., Сапун О.И., Сторожук С.В. Варианты трансформации фенотипа нейтрофильных гранулоцитов CD64+CD32+CD11b+ у новорожденных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 4. С. 61–65. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Smerchinskaya T.V., Sapun O.I., Storozhuk S.V. Variants of CD64+CD32+CD11b+ neutrophil phenotype transformation in infants with various infectious and inflammatory diseases. *Citokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 61–65. (In Russ.)]
  15. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Сапун О.И., Клещенко, Е.И., Смерчинская Т.В. Ремоделирование фенотипа субпопуляций CD64–CD16+CD32+CD11b+ и CD64+CD16+CD32+CD11b+ нейтрофильных гранулоцитов при врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 1. С. 48–53. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Kovaleva S.V., Sapun O.I., Kleshchenko E.I., Smerchinskaya T.V. Remodeling of the phenotype of CD64–CD16+CD32+CD11b+ and CD64+CD16+CD32+CD11b+ subtypes of neutrophilic granulocytes in congenital pneumonia in deeply preterm infants. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 48–53 (In Russ.)]
  16. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле // Иммунология. 2015. Т. 35, № 4. С. 257–265. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevskij A.A. Neutrophilic granulocytes: a new look at “old players” on the immunological field. *Immunologiya = Immunology*, 2015, vol. 35, no. 4, pp. 257–265. (In Russ.)]
  17. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г., Русинова Т.В. Дифференцированность вариантов субпопуляций трансформированного фенотипа CD16+CD11b+ нейтрофильных гранулоцитов при острой вирусной и острой бактериальной инфекциях // Иммунология. 2016. Т. 37, № 4. С. 199–204. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtaticidze L.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Avdeeva M.G., Rusinova T.V. Differentiation of variants of subpopulations of the transformed CD16+CD11b+ phenotype of neutrophilic granulocytes in acute viral and acute bacterial infections. *Immunologiya = Immunology*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 199–204. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-4-199-204 (In Russ.)]
  18. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Фомичева Е.В., Быковская Е.Ю. Нейтрофильные гранулоциты — ключевые клетки иммунной системы // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9, № 4. С. 432–435. [Nesterova I.V., Shvydchenko I.N., Romenskaya V.A., Fomicheva E.V., Bykovskaya E.Yu. Granulocytes — key cells of the immune system. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2008, vol. 9, no. 4, pp. 432–435. (In Russ.)]

19. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 6. С. 571–576. [Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of the production of cytokines in recurrent herpetic infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 571–576. (In Russ.)]
20. Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов in vitro дерината и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 94–97. [Rusinova T.V., Chudilova G.A., Kolesnikova N.V. Comparative analysis immunotropic effects in vitro derinat and synthetic TLR9 agonist on receptor function of neutrophilic granulocytes and monocytes in normal and infectious process. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2016, no. 5, pp. 94–97. (In Russ.)]
21. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. 3-е изд. М.: Медицина. 2010. 752 с. [Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologiya. Norma i patologiya [Immunology. Health and disease]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Meditsina, 2010, 752 p.]
22. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.*, 2012, vol. 2, no. 11, pp. 120–134. doi: 10.1098/rsob.120134
23. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Valar A.P., Koendetman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clin. Immunol.*, 2017, vol. 176, pp. 100–106. doi: 10.1016/j.clim.2016.12.012
24. De Lorenzo B.H., Godoy L.C., Novaes e Brito R.R., Pagano R.L., Amorim-Dias M.A., Grosso D.M., Lopes J.D., Mariano M. Macrophage suppression following phagocytosis of apoptotic neutrophils is mediated by the S100A9 calcium-binding protein. *Immunobiology*, 2010, vol. 215, no. 5, pp. 341–347. doi: 10.1016/j.imbio.2009.05.013
25. De Oliveira-Junior E.B., Bustamante J., Newburger P.E., Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand. J. Immunol.*, 2011, vol. 73, no. 5, pp. 420–427. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02501.x
26. Drescher B., Bai F. Neutrophil in viral infections, friend or foe? *Virus Res.*, 2013, vol. 171, iss. 1, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.virus-res.2012.11.002
27. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissières P., Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 3, pp. 820–832. doi: 10.1097/CCM.0b013e318274647d
28. Elbim C., Katsikis P.D., Estaquier J. Neutrophil apoptosis during viral infections. *Open Virol. J.*, 2009, vol. 3, pp. 52–59. doi: 10.2174/1874357900903010052
29. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2002, vol. 28, no. 2, pp. 260–274.
30. Feng X., Deng T., Zhang Y., Su S., Wei C., Han D. Lipopolysaccharide inhibits macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils by regulating the production of tumour necrosis factor  $\alpha$  and growth arrest-specific gene 6. *Immunol.*, 2011, vol. 132, iss. 2, pp. 287–295. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03364.x
31. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- $\beta$ : “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell*, 2009, vol. 16, no. 3, pp. 183–194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017
32. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Autoimmunity and transplantation / Immunobiology: the-immune system in health and disease. Sixth edition. Chapter 13. New York: Garland Science Publishing, 2005, 800 p.
33. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., Winterbourn C.C., Nauseef W.M. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, vol. 93, no. 2, pp. 185–198. doi: 10.1189/jlb.0712349
34. Leliefeld P.H., Wessels C.M., Leenen L.P., Koenderman L., Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit. Care*, 2016, vol. 20:73. doi: 10.1186/s13054-016-1250-4
35. Lukens M.V., van de Pol A.C., Coenjaerts F.E., Jansen N.J., Kamp V.M., Kimpen J.L., Rossen J.W., Ulfman L.H., Tacke C.E., Viveen M.C., Koenderman L., Wolfs T.F., van Bleek G.M. A systemic neutrophil response precedes robust CD8<sup>+</sup> T-cell activation during natural respiratory syncytial virus infection in infants. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 5, pp. 2374–2383. doi: 10.1128/JVI.01807-09
36. Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 8, pp. 519–531. doi: 10.1038/nri3024
37. Maródi L. Innate cellular immune responses in newborns. *Clin. Immunol.*, 2006, vol. 118, no. 2–3, pp. 137–144.
38. Matsushima H., Geng S., Lu R., Okamoto T., Yao Y., Mayuzumi N., Kotol P.F., Chojnacki B.J., Miyazaki T., Gallo R.L., Takashima A. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 10, pp. 1677–1689. doi: 10.1182/blood-2012-07-445189
39. Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C. Antidisialogangliosid/granulocyte macrophage-colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on Fc $\gamma$ RII(CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood*, 2002, vol. 99, no. 11, pp. 4166–4173.
40. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kokova L.N. Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. Allergy, Asthma & Immunophysiology: from basic science to clinical management. Medimond International Proceedings. Bologna: Filodiritto Publisher, 2013, pp. 101–104.
41. Oku R., Oda S., Nakada T.A., Sadahiro T., Nakamura M., Hirayama Y., Abe R., Tateishi Y., Ito M., Iseki T., Hirasawa H. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine*, 2013, vol. 61, iss. 1, pp. 112–117. doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.003

42. Pillay J., den Braber I., Vriskoop N., Kwast L.M., de Boer R.J., Borghans J.A., Tesselaar K., Koenderman L. In vivo labeling with  $^3\text{H}_2\text{O}$  reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 4, pp. 625–627. doi: 10.1182/blood-2010-01-259028
43. Pillay J., Kamp V.M., Van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L.A. Subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 1, pp. 327–336. doi: 10.1172/JCI57990
44. Pillay J., Tak T., Kamp V.M., Koenderman L. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2013, vol. 70, iss. 20, pp. 3813–3827.
45. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 5, pp. 710–719. doi: 10.1182/blood-2014-03-453217
46. Soehnlein O., Zernecke A., Eriksson E.E., Rothfuchs A.G., Pham C.T., Herwald H., Bidzhekov K., Rottenberg M.E., Weber C., Lindbom L. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 4, pp. 1461–1471. doi: 10.1182/blood-2008-02-139634
47. Tamassia N., Cassatella M.A. Cytoplasmic receptors recognizing nucleic acids and mediating immune functions in neutrophils. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 547–554. doi: 10.1016/j.coph.2013.05.003
48. Tamassia N., Cassatella M.A., Bazzoni F. Fast and accurate quantitative analysis of cytokine gene expression in human neutrophils. *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1124, pp. 451–467. doi: 10.1007/978-1-62703-845-4\_27
49. Winterbourn C.C., Kettle A.J. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxid. Redox Signal*, 2013, vol. 18, no. 6, pp. 642–660. doi: 10.1089/ars.2012.4827
50. Woodfin A.L., Voisin M.B., Beyrau M., Colom B., Caille D., Diapouli F.M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger G.E., Meda P., Imhof B.A., Nourshargh S. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. 761–769. doi: 10.1038/ni.2062
51. Wynn J.L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.*, 2010, vol. 37, no. 2, pp. 307–337. doi: 10.1016/j.clp.2010.04.001

**Авторы:**

**Нестерова И.В.**, д.м.н., профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии Факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства образования и науки России (ФПК МИ ФГБОУ ВО РУДН), Москва, Россия; главный научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ), г. Краснодар, Россия;

**Колесникова Н.В.**, д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

**Чудилова Г.А.**, к.б.н., доцент, зав. отделом клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

**Ломтатидзе Л.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

**Ковалева С.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

**Евглевский А.А.**, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ, г. Краснодар, Россия;

**Нгуен Т.З.Л.**, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МИ ФГБОУ ВО РУДН, Москва, Россия.

**Authors:**

**Nesterova I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology FAT MW of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory (CSRL), Kuban State Medical University (KSMU) of Ministry of Health Development of Russia, Krasnodar, Russian Federation;

**Kolesnikova N.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

**Chudilova G.A.**, PhD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

**Lomtadize L.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

**Kovaleva S.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

**Evglevsky A.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the CSRL, KSMU, Krasnodar, Russian Federation;

**Nguyen T.D.L.**, Postgraduate Student of the Department of Allergology and Immunology FAT MW of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.